

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成30年12月27日(2018.12.27)

【公表番号】特表2017-534668(P2017-534668A)

【公表日】平成29年11月24日(2017.11.24)

【年通号数】公開・登録公報2017-045

【出願番号】特願2017-527359(P2017-527359)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/225	(2006.01)
A 6 1 K	9/28	(2006.01)
A 6 1 P	25/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	47/26	(2006.01)
A 6 1 K	47/38	(2006.01)
A 6 1 K	47/32	(2006.01)
A 6 1 K	47/14	(2006.01)
A 6 1 K	9/60	(2006.01)

【F I】

A 6 1 K	31/225
A 6 1 K	9/28
A 6 1 P	25/00
A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	9/60

【手続補正書】

【提出日】平成30年11月19日(2018.11.19)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

不活性な核、

前記不活性な核を取り囲み、フマル酸ジメチルを含む第1の層、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮、及び

前記腸溶性剤皮を取り囲む徐放性機能性剤皮

を含む、ビーズの形態の医薬組成物。

【請求項2】

i) 前記不活性な核が、デンプン、デキストロース、スクロース、ラクトース、マルトース、及び微結晶セルロースからなる群より選択される1種または複数種の不活性物質を含み、前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の10%~60%であり、

ii) フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の40%~80%であり、

i i i) 第 1 の層が、アラビアガム、寒天、アルギン酸、アミノメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体分散液、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルボマー共重合体、カルボマー単独重合体、カルボマーインターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、水素化ヤシ油、コポビドン、コーンシロップ、コーンシロップ固体物、デキストレート、デキストリン、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの共重合体分散液、エチルセルロース、エチレングリコールとビニルアルコールとのグラフト共重合体、ゼラチン、液体グルコース、ベヘン酸グリセリル、グーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、イヌリン、-ラクトアルブミン、ラクトース水和物、マルトデキストリン、マルトース、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸共重合体分散液、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体分散液、メチルセルロース、水素化バーム油、ポリカルボフィル、水素化ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリ酢酸ビニル、ポビドン、ブルラン、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンスター、ヒドロキシプロピルコーンスター、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンスター、エンドウマメデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、タピオカデンプン、小麦デンプン、水素化デンプン加水分解物、スクロース、ヒマワリ油、シロップ、トレハロース、水素化植物油、ビタミン E ポリエチレングリコールコハク酸エステル、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 、ポリビニルピロリドン (P V P) 、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレンリコール (P E G) 、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸エステル、デンプンペースト、デンプンナトリウム、トラガカント、ゼラチン、アルギン酸塩、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリビドン、及びラクトース含水物からなる群より選択される結合剤を更に含み、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 1 % ~ 2 5 % であり、

i v) 前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフタル酸エステル (H P M C P) 、酢酸フタル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含み、前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 1 ~ 2 0 % であり、かつ

v) 前記腸溶性剤皮が、クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、ブルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリプチル、クエン酸トリエチル及びビタミン E からなる群より選択される可塑剤を更に含む、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 6 5 % ~ 7 5 % である、請求項 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 5 % ~ 1 0 % である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の比が 0 . 8 : 1 ~ 1 . 2 : 1 である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記可塑剤がクエン酸トリエチルである、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の10～15%である、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記機能性剤皮が1種または複数種の水に不溶性のポリマーと1種または複数種の水溶性ポリマーとの混合物を含み、前記機能性剤皮の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1～30%である、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記機能性剤皮がエチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物またはオイドラギット(登録商標)RS(ポリ(アクリル酸エチル-共-メタクリル酸メチル-共-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル)1:2:0.1)とオイドラギット(登録商標)RL(ポリ(アクリル酸エチル-共-メタクリル酸メチル-共-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル)1:2:0.2)との混合物を含む、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項 10】**(i) 不活性な核**

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%～72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5～10%である前記第1の層、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11～13%である前記腸溶性剤皮、及び

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の2.0%～3.0%である前記機能性剤皮、

ここで前記不活性な核の重量百分率は該不活性な核と第1の層との総重量の20～24%である、

(ii) 不活性な核

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%～72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5～10%である前記第1の層、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11～13%である前記腸溶性剤皮、及び

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4.5%～5.5%である前記機能性剤皮、

ここで前記不活性な核の重量百分率は該不活性な核と第1の層との総重量の20～24%である、

(iii) 不活性な核

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%～72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5～10%である前記第1の層、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11～13%である前記腸溶性剤皮、及び

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5.0%～6.0%である前記機能性剤皮、

ここで前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20～24%

%である、

(i v) 不活性な核、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%~72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮、及び

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11.5%~12.5%である前記機能性剤皮、

ここで前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、または

(v) 不活性な核、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の72%~76%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮、及び

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4.0%~5.0%である前記機能性剤皮、

ここで前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である

を含む、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がH P M Cであり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が65:35である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がE T H O C E L(商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJ F K l u c e l(登録商標)(5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l(登録商標)に対するE T H O C E L(商標)10の重量比が65:35または60:40である、請求項11に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がH P M Cであり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が60:40である、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項14】

前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性

剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 60 : 40 である、請求項 13 に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

フマル酸ジメチルを含む核、
前記核を取り囲む腸溶性剤皮、及び
前記腸溶性剤皮を取り囲む徐放性機能性剤皮
を含む、ビーズの形態の医薬組成物。

【請求項 16】

(i) 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核、
前記核を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11 % ~ 13 % である前記腸溶性剤皮、及び
前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 2.0 % ~ 3.0 % である前記機能性剤皮、
ここでフマル酸ジメチルの重量百分率は前記核の総重量の 60 % ~ 80 % である、
(ii) 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核、
前記核を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11 % ~ 13 % である前記腸溶性剤皮、及び
前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 4.5 % ~ 5.5 % である前記機能性剤皮、
ここでフマル酸ジメチルの重量百分率は前記核の総重量の 60 % ~ 80 % である、
(iii) 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核、
前記核を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11 % ~ 13 % である前記腸溶性剤皮、及び
前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 5.0 % ~ 6.0 % である前記機能性剤皮、
ここでフマル酸ジメチルの重量百分率は前記核の総重量の 60 % ~ 80 % である、または
(iv) 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核、
前記核を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11 % ~ 13 % である前記腸溶性剤皮、及び
前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11.5 % ~ 12.5 % である前記機能性剤皮、
ここでフマル酸ジメチルの重量百分率は前記核の総重量の 60 % ~ 80 % である、
を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

不活性な核、
前記不活性な核を取り囲み、フマル酸ジメチルを含む第 1 の層、
第 1 の層を取り囲む徐放性機能性剤皮、及び
前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮
を含む、ビーズの形態の医薬組成物。

【請求項 18】

(i) 不活性な核、
前記不活性な核を取り囲む第 1 の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 68 % ~ 72 % であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 5 ~ 10 % である前記第 1 の層、

第1の層を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の2.0%~3.0%である前記機能性剤皮、及び

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮、

ここで前記不活性な核の重量百分率は該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、

(i i) 不活性な核、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%~72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層、

第1の層を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4.5%~5.5%である前記機能性剤皮、及び

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮、

ここで前記不活性な核の重量百分率は該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、

(i i i) 不活性な核、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%~72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層、

第1の層を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5.0%~6.0%である前記機能性剤皮、及び

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮、

ここで前記不活性な核の重量百分率は該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、または

(i v) 不活性な核、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%~72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層、

第1の層を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11.5%~12.5%である前記機能性剤皮、及び

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮、

ここで前記不活性な核の重量百分率は該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、

を含む、請求項17に記載の医薬組成物。

【請求項19】

フマル酸ジメチルを含む核、

前記核を取り囲む徐放性機能性剤皮、及び

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮

を含む、ビーズの形態の医薬組成物。

【請求項20】

(i) 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核、

前記核を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の2.0%~3.0%である前記機能性剤皮、及び

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の1

1 % ~ 1 3 % である前記腸溶性剤皮、

ここでフマル酸ジメチルの重量百分率は前記核の総重量の 6 0 % ~ 8 0 % である、

(i i) 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核、

前記核を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 4 . 5 % ~ 5 . 5 % である前記機能性剤皮、及び

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 1 1 % ~ 1 3 % である前記腸溶性剤皮、

ここでフマル酸ジメチルの重量百分率は前記核の総重量の 6 0 % ~ 8 0 % である、

(i i i) 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核、

前記核を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 5 . 0 % ~ 6 . 0 % である前記機能性剤皮、及び

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 1 1 % ~ 1 3 % である前記腸溶性剤皮、

ここでフマル酸ジメチルの重量百分率は前記核の総重量の 6 0 % ~ 8 0 % である、または

(i v) 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核、

前記核を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 1 1 . 5 % ~ 1 2 . 5 % である前記機能性剤皮、及び

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 1 1 % ~ 1 3 % である前記腸溶性剤皮、

ここでフマル酸ジメチルの重量百分率は前記核の総重量の 6 0 % ~ 8 0 % である、を含む、請求項 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1】

i) 前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフタル酸エステル (H P M C P) 、酢酸フタル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含み、前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 1 ~ 2 0 % であり、

i i) 前記腸溶性剤皮が、クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、ブルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリプチル、クエン酸トリエチル及びビタミン E からなる群より選択される可塑剤を更に含み、かつ

i i i) 前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物またはポリ (アクリル酸エチル - 共 - メタクリル酸メチル - 共 - メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル) 1 : 2 : 0 . 1 とポリ (アクリル酸エチル - 共 - メタクリル酸メチル - 共 - メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル) 1 : 2 : 0 . 2 との混合物を含む、

請求項 1 5 、 1 7 、または 1 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2】

不活性な核が存在する場合、該核はスクロースまたはデンプンを含み、第 1 の層に結合剤が存在する場合、該結合剤は H P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物を含み、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 6 5 : 3 5 または 6 0 : 4 0 である、請求項 1 6 、 1 8 、または 2 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3】

前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性

剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、 J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 65 : 35 または 60 : 40 である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

多発性硬化症を有する対象の治療における使用のための請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

1 日当たり 240 mg または 480 mg の前記活性物質が前記対象に投与される、請求項 24 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 26】

前記対象が、1 日当たり 1 回、有効量の前記医薬組成物を経口投与される、請求項 24 または 25 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 27】

第 2 の治療薬と組み合わせて使用される、請求項 24 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 28】

前記対象が再発型の多発性硬化症または再発寛解型多発性硬化症を有する、請求項 24 ~ 27 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0164

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0164】

実施例 5 流動床球形化によるビーズ製剤の調製方法

本発明のビーズ製剤はまた、G l a t t 社の C P S ユニットを利用し、フマル酸ジメチル及び賦形剤 (M C C 及び崩壊剤) を溶媒 (水、エテノールまたは A P I) と共に 500 μ m ~ 1.5 mm の範囲の大きさをもつ球に球形化して調製することもできる。

発明の態様

[1] 不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲み、フマル酸ジメチルを含む第 1 の層と、

第 1 の層を取り囲む腸溶性剤皮と

を含む、ビーズの形態の医薬組成物。

[2] 前記不活性な核が、デンプン、デキストロース、スクロース、ラクトース、マルトース、及び微結晶セルロースからなる群より選択される 1 種または複数種の不活性物質を含む、[1] に記載の医薬組成物。

[3] 前記不活性な核がラクトースを含む、[2] に記載の医薬組成物。

[4] 前記不活性な核がスクロースを含む、[2] に記載の医薬組成物。

[5] 前記不活性な核がデンプンを含む、[2] に記載の医薬組成物。

[6] 前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第 1 の層との総重量の 10 % ~ 60 % である、[1] ~ [5] のいずれかに記載の医薬組成物。

[7] 前記不活性な核の前記重量百分率が該不活性な核と第 1 の層との総重量の 20 % ~ 40 % である、[6] に記載の医薬組成物。

[8] 前記不活性な核の前記重量百分率が該不活性な核と第 1 の層との総重量の 20 % ~ 30 % である、[6] に記載の医薬組成物。

[9] 前記不活性な核の前記重量百分率が該不活性な核と第 1 の層との総重量の 20 % ~ 24 % である、[6] に記載の医薬組成物。

[10] 前記不活性な核が200～850μmの直径を有する球である、[1]～[9]のいずれかに記載の医薬組成物。

[11] 前記球が250～350μm、500～600μmまたは700～850μmの直径を有する、[10]に記載の医薬組成物。

[12] 前記球が350μm、550μm、または750μmの直径を有する、[10]に記載の医薬組成物。

[13] フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の40%～80%である、[1]～[12]のいずれかに記載の医薬組成物。

[14] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の50%～75%である、[13]に記載の医薬組成物。

[15] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の65%～75%である、[13]に記載の医薬組成物。

[16] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が68%～72%である、[13]に記載の医薬組成物。

[17] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が72～76%である、[13]に記載の医薬組成物。

[18] 第1の層が結合剤を更に含む、[1]～[17]のいずれかに記載の医薬組成物。

[19] 前記結合剤が、アラビアガム、寒天、アルギン酸、アミノメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体分散液、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルボマー共重合体、カルボマー単独重合体、カルボマーインターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、水素化ヤシ油、コポビドン、コーンシロップ、コーンシロップ固体物、デキストレート、デキストリン、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの共重合体分散液、エチルセルロース、エチレングリコールとビニルアルコールとのグラフト共重合体、ゼラチン、液体グルコース、ベヘン酸グリセリル、グーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、イヌリン、-ラクトアルブミン、ラクトース-水和物、マルトデキストリン、マルトース、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸共重合体分散液、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体分散液、メチルセルロース、水素化パーム油、ポリカルボフィル、水素化ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリ酢酸ビニル、ポビドン、ブルラン、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンスター-チ、ヒドロキシプロピルコーンスター-チ、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンスター-チ、エンドウマメデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、タピオカデンプン、小麦デンプン、水素化デンプン加水分解物、スクロース、ヒマワリ油、シロップ、トレハロース、水素化植物油、ビタミンEポリエチレングルコールコハク酸エステル、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸エステル、デンプンペースト、デンプンナトリウム、トラガカント、ゼラチン、アルギン酸塩、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリビドン、及びラクトース含水物からなる群より選択される、[18]に記載の医薬組成物。

[20] 前記結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である、[19]に記載の医薬組成物。

[21] 前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1%～25%である、[18]～[20]のいずれかに記載の医薬組成物。

[22] 前記結合剤の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1%～2

0 %である、[21]に記載の医薬組成物。

[23]前記結合剤の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5%~15%である、[21]に記載の医薬組成物。

[24]前記結合剤の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5%~10%である、[21]に記載の医薬組成物。

[25]前記結合剤の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の7%である、[21]に記載の医薬組成物。

[26]前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフル酸エステル(HPMCP)、酢酸フル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含む、[1]~[25]のいずれかに記載の医薬組成物。

[27]前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む、[26]に記載の医薬組成物。

[28]前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の比が0.8:1~1.2:1である、[27]に記載の医薬組成物。

[29]前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の前記比が1:1(オイドラギットL100)である、[28]に記載の医薬組成物。

[30]前記腸溶性剤皮が可塑剤を含む、[1]~[29]のいずれかに記載の医薬組成物。

[31]前記可塑剤が、クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、プルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリプチル、クエン酸トリエチル及びビタミンEからなる群より選択される、[30]に記載の医薬組成物。

[32]前記可塑剤がクエン酸トリエチルである、[31]に記載の医薬組成物。

[33]前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの重量比が1:1~1:20である、[32]に記載の医薬組成物。

[34]前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの重量比が1:5である、[33]に記載の医薬組成物。

[35]前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1~20%である、[1]~[34]のいずれかに記載の医薬組成物。

[36]前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~15%である、[35]に記載の医薬組成物。

[37]前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の10~15%である、[35]に記載の医薬組成物。

[38]前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である、[35]に記載の医薬組成物。

[39]前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の12%である、[35]に記載の医薬組成物。

[40]前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮を更に含む、[1]~[39]のいずれかに記載の医薬組成物。

[41]前記機能性剤皮が1種または複数種の水に不溶性のポリマーと1種または複数種の水溶性ポリマーとの混合物を含む、[40]に記載の医薬組成物。

[42]前記機能性剤皮が、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレンオキシド(PEO)、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ソルプラス、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸エステルコハク酸エステル(HPMCAS)、エチレン酢酸ビニル(EVA)、メタクリル酸エステル(オイドラギット(商標))、酢酸酪酸セルロース(CAB)、酢酸フル酸セルロース(CAP)、ポリエチレング

リコール、ポリ酢酸ビニル(P V A c)、ポリラクチド(P L A)、ポリグリコリド(P G A)、P L A / P G A とポリカプロラクトン(P C L)との共重合体、ポリビニルピロリドン - 共 - 酢酸ビニル(コリドン V A - 6 4)、ポリウレタン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(無水物 - イミド)、ポリ(無水物 - エステル)、ポリイミノカーボネート、ポリホスファゼン、ポリリン酸エステル、エチルセルロース(E C)、ヒドロキシプロピルセルロース(H P C)、アルギン酸、カルボマー共重合体、カルボマー単独重合体、カルボマー - インターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、セラブラーート、エチルセルロース水性分散液、エチルセルロース分散液 B 型、モノオレイン酸グリセリル、グアーガム、ヒドロキシプロピルベタデックス、ポリ酢酸ビニル分散液、シェラック、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン及びキサンタンガムからなる群より選択される 1 種または複数種の賦形剤を含む、[4 0] に記載の医薬組成物。

[4 3] 前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物を含む、[4 0] に記載の医薬組成物。

[4 4] 前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含む、[4 3] に記載の医薬組成物。

[4 5] ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比が 9 0 : 1 0 と 1 0 : 9 0 との間である、[4 3] または [4 4] に記載の医薬組成物。

[4 6] ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が 8 0 : 2 0 と 2 0 : 8 0 との間である、[4 5] に記載の医薬組成物。

[4 7] ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が 8 0 : 2 0 と 5 0 : 5 0 との間である、[4 5] に記載の医薬組成物。

[4 8] ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が 7 5 : 2 5 と 6 0 : 4 0 との間である、[4 5] に記載の医薬組成物。

[4 9] ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が 7 0 : 3 0 である、[4 5] に記載の医薬組成物。

[5 0] ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が 6 5 : 3 5 である、[4 5] に記載の医薬組成物。

[5 1] ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が 6 0 : 4 0 である、[4 5] に記載の医薬組成物。

[5 2] 前記機能性剤皮が、オイドラギット(登録商標) R S (ポリ(アクリル酸エチル - 共 - メタクリル酸メチル - 共 - メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル) 1 : 2 : 0 . 1) とオイドラギット(登録商標) R L (ポリ(アクリル酸エチル - 共 - メタクリル酸メチル - 共 - メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル) 1 : 2 : 0 . 2) との混合物を含む、[4 0] に記載の医薬組成物。

[5 3] オイドラギット(登録商標) R L に対するオイドラギット(登録商標) R S の重量比が 9 5 : 5 と 5 : 9 5 との間である、[5 2] に記載の医薬組成物。

[5 4] オイドラギット(登録商標) R L に対するオイドラギット(登録商標) R S の前記重量比が 9 0 : 1 0 と 5 0 : 5 0 との間である、[5 2] に記載の医薬組成物。

[5 5] オイドラギット(登録商標) R L に対するオイドラギット(登録商標) R S の前記重量比が 9 0 : 1 0 と 6 0 : 4 0 との間である、[5 2] に記載の医薬組成物。

[5 6] オイドラギット(登録商標) R L に対するオイドラギット(登録商標) R S の前記重量比が 8 5 : 1 5 と 7 0 : 3 0 との間である、[5 2] に記載の医薬組成物。

[5 7] オイドラギット(登録商標) R L に対するオイドラギット(登録商標) R S の前記重量比が 7 5 : 2 5 である、[5 2] に記載の医薬組成物。

[5 8] オイドラギット(登録商標) R L に対するオイドラギット(登録商標) R S の前記重量比が 8 0 : 2 0 である、[5 2] に記載の医薬組成物。

[5 9] 前記機能性剤皮の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1～30%である、[4 0]～[5 8]のいずれかに記載の医薬組成物。

[6 0] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1～20%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[6 1] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4～12%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[6 2] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1～10%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[6 3] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の10～15%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[6 4] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の2.0～3.0%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[6 5] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の2.5%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[6 6] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4.5～5.5%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[6 7] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5.0%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[6 8] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4.0～5.0%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[6 9] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4.5%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[7 0] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5.0～6.0%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[7 1] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5.5%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[7 2] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11.5～12.5%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[7 3] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の12%である、[5 9]に記載の医薬組成物。

[7 4] 不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%～72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5～10%である前記第1の層と、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11～13%である前記腸溶性剤皮と、

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の2.0%～3.0%である前記機能性剤皮とを含み、

前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20～24%である、ビーズの形態の医薬組成物。

[7 5] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がH P M Cであり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1：1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が6.5：3.5である、[7 4]に記載の医薬組成物。

[7 6] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5：1であり、前記

機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80% 及びエタノール 20% 中の 5 重量% 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量% の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 65 : 35 である、[75] に記載の医薬組成物。

[77] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤が H P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 60 : 40 である、[74] に記載の医薬組成物。

[78] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80% 及びエタノール 20% 中の 5 重量% 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量% の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 60 : 40 である、[77] に記載の医薬組成物。

[79] 不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲む第 1 の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 68% ~ 72% であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 5 ~ 10% である前記第 1 の層と、

第 1 の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 11 ~ 13% である前記腸溶性剤皮と、

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 4.5% ~ 5.5% である前記機能性剤皮とを含み、

前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第 1 の層との総重量の 20 ~ 24% である、ビーズの形態の医薬組成物。

[80] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤が H P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 65 : 35 である、[79] に記載の医薬組成物。

[81] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80% 及びエタノール 20% 中の 5 重量% 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量% の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 65 : 35 である、[80] に記載の医薬組成物。

[82] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤が H P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物か

らなり、且つヒドロキシプロピルセルロース（HPC）に対するエチルセルロース（EC）の重量比が60:40である、[79]に記載の医薬組成物。

[83]前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がETHOCEL（商標）10（トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー）とJFKlucel（登録商標）（5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー）との混合物を含み、JFKlucel（登録商標）に対するETHOCEL（商標）10の重量比が60:40である、[82]に記載の医薬組成物。

[84]不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%~72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層と、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮と、

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5.0%~6.0%である前記機能性剤皮とを含み、

前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、ビーズの形態の医薬組成物。

[85]前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がHPMCであり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース（EC）とヒドロキシプロピルセルロース（HPC）との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース（HPC）に対するエチルセルロース（EC）の重量比が65:35である、[84]に記載の医薬組成物。

[86]前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がETHOCEL（商標）10（トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー）とJFKlucel（登録商標）（5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー）との混合物を含み、JFKlucel（登録商標）に対するETHOCEL（商標）10の重量比が65:35である、[85]に記載の医薬組成物。

[87]前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がHPMCであり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース（EC）とヒドロキシプロピルセルロース（HPC）との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース（HPC）に対するエチルセルロース（EC）の重量比が60:40である、[84]に記載の医薬組成物。

[88]前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がETHOCEL（商標）10（トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー）とJFKlucel（登録商標）（5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー）との混合物を含み、JFKlucel（登録商標）に対するETHOCEL（商標）10の重量比が60:40である、[87]に記載の医薬組成物。

[8 9] 不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%~72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層と、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮と、

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11.5%~12.5%である前記機能性剤皮とを含み、

前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、ビーズの形態の医薬組成物。

[9 0] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がH P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が65:35である、[8 9]に記載の医薬組成物。

[9 1] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がE T H O C E L (商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJ F K l u c e l (登録商標)(5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標)に対するE T H O C E L (商標)10の重量比が65:35である、[9 0]に記載の医薬組成物。

[9 2] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がH P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が65:35である、[8 9]に記載の医薬組成物。

[9 3] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がE T H O C E L (商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJ F K l u c e l (登録商標)(5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標)に対するE T H O C E L (商標)10の重量比が65:35である、[9 2]に記載の医薬組成物。

[9 4] 不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の72%~76%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層と、

第1の層を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮と、

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4.0%~5.0%である前記機能性剤皮とを含み、

前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、ビーズの形態の医薬組成物。

[95] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がH P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が65:35である、[94]に記載の医薬組成物。

[96] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がE T H O C E L (商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJ F K l u c e l (登録商標)(5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標)に対するE T H O C E L (商標)10の重量比が65:35である、[95]に記載の医薬組成物。

[97] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がH P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が60:40である、[96]に記載の医薬組成物。

[98] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がE T H O C E L (商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJ F K l u c e l (登録商標)(5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標)に対するE T H O C E L (商標)10の重量比が60:40である、[97]に記載の医薬組成物。

[99] フマル酸ジメチルを含む核と、
前記核を取り囲む腸溶性剤皮と
を含む、ビーズの形態の医薬組成物。

[100] フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の40%~80%である、[99]に記載の医薬組成物。

[101] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記核の総重量の60%~80%、60~70%または70~80%である、[100]に記載の医薬組成物。

[102] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記核の総重量の65%である、[101]に記載の医薬組成物。

[103] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記核の総重量の75%である、[101]に記載の医薬組成物。

[104] 前記核が結合剤を更に含む、[99]~[103]のいずれかに記載の医薬組成物。

[105] 前記結合剤が、アラビアガム、寒天、アルギン酸、アミノメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体分散液、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルボマー共重合体、カルボマー単独重合体、カルボマーインターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、水素化ヤシ油、コポビドン、コーンシロップ、コーンシロップ固形物、デキストレート、デキストリン、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの共重合体分散液、エチルセルロース、エチレングリコールとビニルアルコ

ールとのグラフト共重合体、ゼラチン、液体グルコース、ベヘン酸グリセリル、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、イヌリン、-ラクトアルブミン、ラクトースー水和物、マルトデキストリン、マルトース、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸共重合体分散液、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体分散液、メチルセルロース、水素化パーム油、ポリカルボフィル、水素化ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリ酢酸ビニル、ポビドン、ブルラン、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンスターーチ、ヒドロキシプロピルコーンスターーチ、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンスターーチ、エンドウマメデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプ、タピオカデンプン、小麦デンプン、水素化デンプン加水分解物、スクロース、ヒマワリ油、シロップ、トレハロース、水素化植物油、ビタミンEポリエチレングルコールコハク酸エステル、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸エステル、デンプンペースト、デンプンナトリウム、トラガカント、ゼラチン、アルギン酸塩、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリビドン、及びラクトース含水物からなる群より選択される、[104]に記載の医薬組成物。
[106]前記結合剤が微結晶セルロースまたはデンプンである、[105]に記載の医薬組成物。

[107]前記結合剤の重量百分率が前記核の重量の1~50%である、[105]または[106]に記載の医薬組成物。

[108]前記結合剤の前記重量百分率が前記核の重量の15~35%である、[105]または[106]に記載の医薬組成物。

[109]前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフタル酸エステル(HPMCP)及び酢酸フタル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含む、[99]~[108]のいずれかに記載の医薬組成物。

[110]前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む、[109]に記載の医薬組成物。

[111]前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の比が0.8:1~1.2:1である、[110]に記載の医薬組成物。

[112]前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の前記比が1:1(オイドラギットL100)である、[110]に記載の医薬組成物。

[113]前記腸溶性剤皮が可塑剤を含む、[99]~[112]のいずれかに記載の医薬組成物。

[114]前記可塑剤がクエン酸トリエチルである、[113]に記載の医薬組成物。

[115]前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの重量比が1:1~1:20である、[114]に記載の医薬組成物。

[116]前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの前記重量比が1:5である、[114]に記載の医薬組成物。

[117]前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記核の総重量の1~20%である、[99]~[116]のいずれかに記載の医薬組成物。

[118]前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の5~15%である、[117]に記載の医薬組成物。

[119]前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の10~15%である、[117]に記載の医薬組成物。

[120]前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の11~13%である、[

[117]に記載の医薬組成物。

[121]前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の12%である、[117]に記載の医薬組成物。

[122]前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮を更に含む、[99]～[121]のいずれかに記載の医薬組成物。

[123]前記機能性剤皮が1種または複数種の水に不溶性のポリマーと1種または複数種の水溶性ポリマーとの混合物を含む、[122]に記載の医薬組成物。

[124]前記機能性剤皮が、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリエチレンオキシド(PEO)、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ソルプラス、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルアルコール(PVA)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸エステルコハク酸エステル(HPMCA)、エチレン酢酸ビニル(EVA)、メタクリル酸エステル(オイドラギット(商標))、酢酸酪酸セルロース(CAB)、酢酸フタル酸セルロース(CAP)、ポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル(PVAc)、ポリラクチド(PLA)、ポリグリコリド(PGA)、PLA/PGAとポリカプロラクトン(PCL)との共重合体、ポリビニルピロリドン-共-酢酸ビニル(コリドンVA-64)、ポリウレタン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ(無水物-イミド)、ポリ(無水物-エステル)、ポリイミノカーボネート、ポリホスファゼン、ポリリン酸エステル、エチルセルロース(EC)及びヒドロキシプロピルセルロース(HPG)からなる群より選択される1種または複数種の賦形剤を含む、[122]に記載の医薬組成物。

[125]前記機能性剤皮がエチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPG)との混合物を含む、[122]に記載の医薬組成物。

[126]前記機能性剤皮がETHOCEL(商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9～11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJFKlucel(登録商標)(5重量%の水溶液が150～400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含む、[125]に記載の医薬組成物。

[127]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比が90：10と10：90との間である、[125]または[126]に記載の医薬組成物。

[128]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が80：20と20：80との間である、[127]に記載の医薬組成物。

[129]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が80：20と50：50との間である、[127]に記載の医薬組成物。

[130]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が75：25と60：40との間である、[127]に記載の医薬組成物。

[131]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が70：30である、[127]に記載の医薬組成物。

[132]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が65：35である、[127]に記載の医薬組成物。

[133]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が60：40である、[127]に記載の医薬組成物。

[134]前記機能性剤皮が、オイドラギット(登録商標)RS(ポリ(アクリル酸エチル-共-メタクリル酸メチル-共-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル)1：2：0.1)とオイドラギット(登録商標)RL(ポリ(アクリル酸エチル-共-メタクリル酸メチル-共-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル)1：2：0.2)との混合物を含む、[122]に記載の医薬組成物。

[135]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの重量比が95：5と5：95との間である、[134]に記載の医薬組成物。

[136]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が90：10と50：50との間である、[134]に記載の医薬組成物。

- [137] オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が90:10と60:40との間である、[134]に記載の医薬組成物。
- [138] オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの重量比が85:15と70:30との間である、[134]に記載の医薬組成物。
- [139] オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が75:25である、[134]に記載の医薬組成物。
- [140] オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が80:20である、[134]に記載の医薬組成物。
- [141] 前記機能性剤皮の重量百分率が前記核の総重量の1~30%である、[134]~[140]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [142] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の1~20%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [143] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の4~12%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [144] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の1~10%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [145] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の10~15%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [146] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の2.0~3.0%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [147] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の2.5%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [148] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の4.5~5.5%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [149] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の5.0%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [150] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の5.0~6.0%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [151] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の5.5%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [152] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の11.5~12.5%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [153] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の12%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [154] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の4.0~5.0%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [155] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の4.5%である、[141]に記載の医薬組成物。
- [156] 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核と、前記核を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の11%~13%である前記腸溶性剤皮と、前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の2.0%~3.0%である前記機能性剤皮とを含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の60%~80%である、ビーズの形態の医薬組成物。
- [157] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(HPC)に対するエチルセルロース

(E C) の重量比が 6 5 : 3 5 である、[156] に記載の医薬組成物。

[158] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含み、J F K 1 u c e 1 (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 1 0 の重量比が 6 5 : 3 5 である、[157] に記載の医薬組成物。

[159] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 6 0 : 4 0 である、[156] に記載の医薬組成物。

[160] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含み、J F K 1 u c e 1 (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 1 0 の重量比が 6 0 : 4 0 である、[159] に記載の医薬組成物。

[161] 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核と、前記核を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 1 1 % ~ 1 3 % である前記腸溶性剤皮と、

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 4 . 5 % ~ 5 . 5 % である前記機能性剤皮と
を含み、

フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の 6 0 % ~ 8 0 % である、ビーズの形態の医薬組成物。

[162] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 6 5 : 3 5 である、[161] に記載の医薬組成物。

[163] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含み、J F K 1 u c e 1 (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 1 0 の重量比が 6 5 : 3 5 である、[162] に記載の医薬組成物。

[164] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 6 0 : 4 0 である、[161] に記載の医薬組成物。

[165] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前

記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 60 : 40 である、[164] に記載の医薬組成物。

[166] 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核と、前記核を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11 % ~ 13 % である前記腸溶性剤皮と、

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 5.0 % ~ 6.0 % である前記機能性剤皮とを含み、

フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の 60 % ~ 80 % である、ビーズの形態の医薬組成物。

[167] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 65 : 35 である、[166] に記載の医薬組成物。

[168] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 65 : 35 である、[167] に記載の医薬組成物。

[169] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 60 : 40 である、[166] に記載の医薬組成物。

[170] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 60 : 40 である、[169] に記載の医薬組成物。

[171] 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核と、前記核を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11 % ~ 13 % である前記腸溶性剤皮と、

前記腸溶性剤皮を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11.5 % ~ 12.5 % である前記機能性剤皮とを含み、

フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の 60 % ~ 80 % である、ビーズの形態の医薬組成物。

[172] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機

能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が 6 5 : 3 5 である、[1 7 1] に記載の医薬組成物。

[1 7 3] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含み、 J F K 1 u c e 1 (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 1 0 の重量比が 6 5 : 3 5 である、[1 7 2] に記載の医薬組成物。

[1 7 4] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が 6 0 : 4 0 である、[1 7 1] に記載の医薬組成物。

[1 7 5] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含み、 J F K 1 u c e 1 (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 1 0 の重量比が 6 0 : 4 0 である、[1 7 4] に記載の医薬組成物。

[1 7 6] 前記核の直径が 0 . 5 m m ~ 2 . 0 m m の範囲である、[9 9] ~ [1 7 5] のいずれかに記載の医薬組成物。

[1 7 7] 前記直径が 0 . 6 m m ~ 2 . 0 m m の範囲である、[1 7 6] に記載の医薬組成物。

[1 7 8] 前記直径が 0 . 5 m m ~ 1 . 5 m m の範囲である、[1 7 6] に記載の医薬組成物。

[1 7 9] 前記機能性剤皮を取り囲む第 2 の腸溶性剤皮を更に含む、[4 0] ~ [9 8] 及び[1 2 2] ~ [1 7 8] のいずれかに記載の医薬組成物。

[1 8 0] 第 2 の腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフタル酸エステル(H P M C P)、酢酸フタル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含む、[1 7 9] に記載の医薬組成物。

[1 8 1] 第 2 の腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む、[1 7 9] に記載の医薬組成物。

[1 8 2] 前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の比が 0 . 8 : 1 ~ 1 . 2 : 1 である、[1 8 1] に記載の医薬組成物。

[1 8 3] 前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の前記比が 1 : 1 (オイドラギット L 1 0 0) である、[1 8 2] に記載の医薬組成物。

[1 8 4] 第 2 の腸溶性剤皮が可塑剤を含む、[1 7 9] ~ [1 8 3] のいずれかに記載の医薬組成物。

[1 8 5] 前記可塑剤が、クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、プルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリプチル、クエン酸トリエチル及びビタミン E からなる群より選択される、[1 8 4] に記載の医薬組成物。

- [186] 前記可塑剤がクエン酸トリエチルである、[185]に記載の医薬組成物。
- [187] 前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの重量比が1:1~1:20である、[186]に記載の医薬組成物。
- [188] 前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの前記重量比が1:5である、[187]に記載の医薬組成物。
- [189] 第2の腸溶性剤皮の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1~20%である、[179]~[188]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [190] 第2の腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~15%である、[189]に記載の医薬組成物。
- [191] 第2の腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の10~15%である、[189]に記載の医薬組成物。
- [192] 第2の腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である、[189]に記載の医薬組成物。
- [193] 第2の腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の12%である、[189]に記載の医薬組成物。
- [194] 不活性な核と、
前記不活性な核を取り囲み、フマル酸ジメチルを含む第1の層と、
第1の層を取り囲む機能性剤皮と、
前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮と
を含む、ビーズの形態の医薬組成物。
- [195] 前記不活性な核が、デンプン、デキストロース、スクロース、ラクトース、マルトース、及び微結晶セルロースからなる群より選択される1種または複数種の不活性物質を含む、[194]に記載の医薬組成物。
- [196] 前記不活性な核がラクトースを含む、[195]に記載の医薬組成物。
- [197] 前記不活性な核がスクロースを含む、[195]に記載の医薬組成物。
- [198] 前記不活性な核がデンプンを含む、[195]に記載の医薬組成物。
- [199] 前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の10%~60%である、[194]~[198]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [200] 前記不活性な核の前記重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20%~40%である、[199]に記載の医薬組成物。
- [201] 前記不活性な核の前記重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20%~30%である、[199]に記載の医薬組成物。
- [202] 前記不活性な核の前記重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20%~24%である、[199]に記載の医薬組成物。
- [203] 前記不活性な核が200~850μmの直径を有する球である、[194]~[202]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [204] 前記球が250~350μm、500~600μmまたは700~850μmの直径を有する、[203]に記載の医薬組成物。
- [205] 前記球が350μm、550μm、または750μmの直径を有する、[203]に記載の医薬組成物。
- [206] フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の40%~80%である、[194]~[205]のいずれかに記載の医薬組成物。
- [207] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の50%~75%である、[206]に記載の医薬組成物。
- [208] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の65%~75%である、[206]に記載の医薬組成物。
- [209] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が68%~72%である、[206]に記載の医薬組成物。
- [210] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が72%~76%である、[206]に記載の医薬組成物。

[211] 第1の層が結合剤を更に含む、[194] ~ [210] のいずれかに記載の医薬組成物。

[212] 前記結合剤が、アラビアガム、寒天、アルギン酸、アミノメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体分散液、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルボマー共重合体、カルボマー单独重合体、カルボマーインターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、水素化ヤシ油、コポビドン、コーンシロップ、コーンシロップ固体物、デキストレート、デキストリン、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの共重合体分散液、エチルセルロース、エチレングリコールとビニルアルコールとのグラフト共重合体、ゼラチン、液体グルコース、ベヘン酸グリセリル、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、イヌリン、-ラクトアルブミン、ラクトース-水和物、マルトデキストリン、マルトース、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸共重合体分散液、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体分散液、メチルセルロース、水素化パーム油、ポリカルボフィル、水素化ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリ酢酸ビニル、ポビドン、ブルラン、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンスター-チ、ヒドロキシプロピルコーンスター-チ、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンスター-チ、エンドウマメデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプ、タピオカデンプン、小麦デンプン、水素化デンプン加水分解物、スクロース、ヒマワリ油、シロップ、トレハロース、水素化植物油、ビタミンEポリエチレングルコールコハク酸エステル、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ポリビニルピロリドン(PVP)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸エステル、デンプンペースト、デンプンナトリウム、トラガカント、ゼラチン、アルギン酸塩、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリビドン、及びラクトース含水物からなる群より選択される、[211] に記載の医薬組成物。

[213] 前記結合剤がヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)である、[211] に記載の医薬組成物。

[214] 前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1%~25%である、[211] ~ [213] のいずれかに記載の医薬組成物。

[215] 前記結合剤の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1%~20%である、[214] に記載の医薬組成物。

[216] 前記結合剤の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5%~15%である、[214] に記載の医薬組成物。

[217] 前記結合剤の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5%~10%である、[214] に記載の医薬組成物。

[218] 前記結合剤の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の7%である、[214] に記載の医薬組成物。

[219] 前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフタル酸エステル(HPMCP)、酢酸フタル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含む、[194] ~ [218] のいずれかに記載の医薬組成物。

[220] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む、[219] に記載の医薬組成物。

[221] 前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の比が0.8:1~1.2:1である、[220] に記載の医薬組成物。

[222] 前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の前記比

が 1 : 1 (オイドラギット L 100) である、 [221] に記載の医薬組成物。

[223] 前記腸溶性剤皮が可塑剤を含む、 [194 ~ 222] のいずれかに記載の医薬組成物。

[224] 前記可塑剤が、クエン酸アセチルトリプチル、クエン酸アセチルトリエチル、安息香酸ベンジル、ヒマシ油、クロロブタノール、ジアセチル化モノグリセリド、セバシン酸ジブチル、フタル酸ジエチル、グリセリン、マンニトール、ポリエチレングリコール、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコール、フルラン、ソルビトール、ソルビトールソルビタン溶液、トリアセチン、クエン酸トリプチル、クエン酸トリエチル及びビタミン E からなる群より選択される、 [223] に記載の医薬組成物。

[225] 前記可塑剤がクエン酸トリエチルである、 [224] に記載の医薬組成物。

[226] 前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの重量比が 1 : 1 ~ 1 : 20 である、 [225] に記載の医薬組成物。

[227] 前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの前記重量比が 1 : 5 である、 [226] に記載の医薬組成物。

[228] 前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 1 ~ 20 % である、 [194] ~ [227] のいずれかに記載の医薬組成物。

[229] 前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 5 ~ 15 % である、 [228] に記載の医薬組成物。

[230] 前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 10 ~ 15 % である、 [229] に記載の医薬組成物。

[231] 前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 11 ~ 13 % である、 [229] に記載の医薬組成物。

[232] 前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 12 % である、 [231] に記載の医薬組成物。

[233] 前記機能性剤皮が 1 種または複数種の水に不溶性のポリマーと 1 種または複数種の水溶性ポリマーとの混合物を含む、 [194] ~ [232] のいずれかに記載の医薬組成物。

[234] 前記機能性剤皮が、ポリビニルピロリドン (P V P) 、ポリエチレンオキシド (P E O) 、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 、ソルプラス、ポリビニルアルコール (P V A) 、ポリビニルアルコール (P V A) 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸エステルコハク酸エステル (H P M C A S) 、エチレン酢酸ビニル (E V A) 、メタクリル酸エステル (オイドラギット (商標)) 、酢酸酪酸セルロース (C A B) 、酢酸フタル酸セルロース (C A P) 、ポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル (P V A c) 、ポリラクチド (P L A) 、ポリグリコリド (P G A) 、 P L A / P G A とポリカプロラクトン (P C L) との共重合体、ポリビニルピロリドン - 共 - 酢酸ビニル (コリドン V A - 64) 、ポリウレタン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ (無水物 - イミド) 、ポリ (無水物 - エステル) 、ポリイミノカーボネート、ポリホスファゼン、ポリリン酸エステル、エチルセルロース (E C) 、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C) 、アルギン酸、カルボマー共重合体、カルボマー単独重合体、カルボマーインターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カラギーナン、セラブラーート、エチルセルロース水性分散液、エチルセルロース分散液 B 型、モノオレイン酸グリセリル、グアーガム、ヒドロキシプロピルベタデックス、ポリ酢酸ビニル分散液、シェラック、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン及びキサンタンガムからなる群より選択される 1 種または複数種の賦形剤を含む、 [194] ~ [232] のいずれかに記載の医薬組成物。

[235] 前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物を含む、 [194] ~ [232] のいずれかに記載の医薬組成物。

[236] 前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 c P の範囲

の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含む、[235]に記載の医薬組成物。

[237]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比が90:10と10:90との間である、[235]または[236]に記載の医薬組成物。

[238]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が80:20と20:80との間である、[237]に記載の医薬組成物。

[239]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が80:20と50:50との間である、[237]に記載の医薬組成物。

[240]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が75:25と60:40との間である、[239]に記載の医薬組成物。

[241]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が70:30である、[239]に記載の医薬組成物。

[242]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が65:35である、[239]に記載の医薬組成物。

[243]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が60:40である、[239]に記載の医薬組成物。

[244]前記機能性剤皮が、オイドラギット(登録商標)RS(ポリ(アクリル酸エチル-共-メタクリル酸メチル-共-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル)1:2:0.1)とオイドラギット(登録商標)RL(ポリ(アクリル酸エチル-共-メタクリル酸メチル-共-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル)1:2:0.2)との混合物を含む、[194]～[232]のいずれかに記載の医薬組成物。

[245]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの重量比が95:5と5:95との間である、[244]に記載の医薬組成物。

[246]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が90:10と50:50との間である、[244]に記載の医薬組成物。

[247]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が90:10と60:40との間である、[244]に記載の医薬組成物。

[248]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が85:15と70:30との間である、[244]に記載の医薬組成物。

[249]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が75:25である、[244]に記載の医薬組成物。

[250]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が80:20である、[244]に記載の医薬組成物。

[251]前記機能性剤皮の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1～30%である、[194]～[250]のいずれかに記載の医薬組成物。

[252]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1～20%である、[251]に記載の医薬組成物。

[253]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4～12%である、[251]に記載の医薬組成物。

[254]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の1～10%である、[251]に記載の医薬組成物。

[255]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の10～15%である、[251]に記載の医薬組成物。

[256]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の2.0～3.0%である、[251]に記載の医薬組成物。

[257]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の2.5%である、[251]に記載の医薬組成物。

[258]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4.5～5.5%である、[251]に記載の医薬組成物。

[259]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5

. 0 % である、 [2 5 1] に記載の医薬組成物。

[2 6 0] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 4 . 0 ~ 5 . 0 % である、 [2 5 1] に記載の医薬組成物。

[2 6 1] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 4 . 5 % である、 [2 5 1] に記載の医薬組成物。

[2 6 2] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 5 . 0 ~ 6 . 0 % である、 [2 5 1] に記載の医薬組成物。

[2 6 3] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 5 . 5 % である、 [2 5 1] に記載の医薬組成物。

[2 6 4] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 1 1 . 5 ~ 1 2 . 5 % である、 [2 5 1] に記載の医薬組成物。

[2 6 5] 前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 1 2 % である、 [2 5 1] に記載の医薬組成物。

[2 6 6] 不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲む第 1 の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 6 8 % ~ 7 2 % であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 5 ~ 1 0 % である前記第 1 の層と、

第 1 の層を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 2 . 0 % ~ 3 . 0 % である前記機能性剤皮と、

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第 1 の層との総重量の 1 1 ~ 1 3 % である前記腸溶性剤皮とを含み、

前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第 1 の層との総重量の 2 0 ~ 2 4 % である、ビーズの形態の医薬組成物。

[2 6 7] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤が H P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 6 5 : 3 5 である、 [2 6 6] に記載の医薬組成物。

[2 6 8] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含み、 J F K 1 u c e 1 (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 1 0 の重量比が 6 5 : 3 5 である、 [2 6 7] に記載の医薬組成物。

[2 6 9] 前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤が H P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 6 0 : 4 0 である、 [2 6 6] に記載の医薬組成物。

[2 7 0] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有す

るヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標)に対するE T H O C E L (商標)10の重量比が60:40である、[269]に記載の医薬組成物。

[271]不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%~72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層と、

第1の層を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の4.5%~5.5%である前記機能性剤皮と、

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮とを含み、

前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、ビーズの形態の医薬組成物。

[272]前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がH P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が65:35である、[271]に記載の医薬組成物。

[273]前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がE T H O C E L (商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJ F K l u c e l (登録商標)(5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標)に対するE T H O C E L (商標)10の重量比が65:35である、[272]に記載の医薬組成物。

[274]不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%~72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5~10%である前記第1の層と、

第1の層を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5.0%~6.0%である前記機能性剤皮と、

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11~13%である前記腸溶性剤皮とを含み、

前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20~24%である、ビーズの形態の医薬組成物。

[275]前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がH P M C であり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(E C)とヒドロキシプロピルセルロース(H P C)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(H P C)に対するエチルセルロース(E C)の重量比が65:35である、[274]に記載の医薬組成物。

[276]前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がE T H O C E L (商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の

5重量%溶液が9～11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJFKlucel(登録商標)(5重量%の水溶液が150～400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、JFKlucel(登録商標)に対するETHOCEL(商標)10の重量比が65：35である、[275]に記載の医薬組成物。

[277]前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がHPMCであり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1：1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(HPC)に対するエチルセルロース(EC)の重量比が60：40である、[274]に記載の医薬組成物。

[278]前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5：1であり、前記機能性剤皮がETHOCEL(商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9～11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJFKlucel(登録商標)(5重量%の水溶液が150～400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、JFKlucel(登録商標)に対するETHOCEL(商標)10の重量比が60：40である、[277]に記載の医薬組成物。

[279]不活性な核と、

前記不活性な核を取り囲む第1の層であって、フマル酸ジメチル及び結合剤を含み、フマル酸ジメチルの重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の68%～72%であり、前記結合剤の重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の5～10%である前記第1の層と、

第1の層を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11.5%～12.5%である前記機能性剤皮と、

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記不活性な核と第1の層との総重量の11～13%である前記腸溶性剤皮とを含み、

前記不活性な核の重量百分率が該不活性な核と第1の層との総重量の20～24%である、ビーズの形態の医薬組成物。

[280]前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がHPMCであり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1：1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(HPC)に対するエチルセルロース(EC)の重量比が65：35である、[279]に記載の医薬組成物。

[281]前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5：1であり、前記機能性剤皮がETHOCEL(商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9～11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJFKlucel(登録商標)(5重量%の水溶液が150～400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、JFKlucel(登録商標)に対するETHOCEL(商標)10の重量比が65：35である、[280]に記載の医薬組成物。

[282]前記不活性な核がスクロースまたはデンプンを含み、前記結合剤がHPMCであり、前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1：1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(HPC)に対するエチルセルロース(EC)

C) の重量比が 60:40 である、[279] に記載の医薬組成物。

[283] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5:1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80% 及びエタノール 20% 中の 5 重量% 溶液が 9~11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量% の水溶液が 150~400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含み、J F K 1 u c e 1 (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 60:40 である、[282] に記載の医薬組成物。

[284] フマル酸ジメチルを含む核と、

前記核を取り囲む機能性剤皮と、

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮と
を含む、ビーズの形態の医薬組成物。

[285] フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の 40%~80% である、[284] に記載の医薬組成物。

[286] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記核の総重量の 60%~80%、60~70% または 70~80% である、[285] に記載の医薬組成物。

[287] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記核の総重量の 65% である、[285] に記載の医薬組成物。

[288] フマル酸ジメチルの前記重量百分率が前記核の総重量の 75% である、[285] に記載の医薬組成物。

[289] 前記核が結合剤を更に含む、[284]~[288] のいずれかに記載の医薬組成物。

[290] 前記結合剤が、アラビアガム、寒天、アルギン酸、アミノメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体、アンモニオメタクリル酸エステル共重合体分散液、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、カルボマー共重合体、カルボマー単独重合体、カルボマーインターポリマー、カルボキシメチルセルロースナトリウム、微結晶セルロース、ケイ化微結晶セルロース、水素化ヤシ油、コポビドン、コーンシロップ、コーンシロップ固形物、デキストレート、デキストリン、アクリル酸エチルとメタクリル酸メチルとの共重合体分散液、エチルセルロース、エチレングリコールとビニルアルコールとのグラフト共重合体、ゼラチン、液体グルコース、ベヘン酸グリセリル、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒプロメロース酢酸エステルコハク酸エステル、イヌリン、-ラクトアルブミン、ラクトース-水和物、マルトデキストリン、マルトース、メタクリル酸共重合体、メタクリル酸共重合体分散液、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体分散液、メチルセルロース、水素化パーム油、ポリカルボフィル、水素化ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリ酢酸ビニル、ポビドン、ブルラン、アルギン酸ナトリウム、アルファ化デンプン、アルファ化変性デンプン、コーンスター-チ、ヒドロキシプロピルコーンスター-チ、アルファ化ヒドロキシプロピルコーンスター-チ、エンドウマメデンプン、ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルエンドウマメデンプン、ジャガイモデンプン、ヒドロキシプロピルジャガイモデンプン、アルファ化ヒドロキシプロピルジャガイモデンプ、タピオカデンプン、小麦デンプン、水素化デンプン加水分解物、スクロース、ヒマワリ油、シロップ、トレハロース、水素化植物油、ビタミン E ポリエチレングリコールコハク酸エステル、ゼイン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C)、ポリビニルピロリドン (P V P)、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール (P E G)、ポリビニルアルコール、ポリメタクリル酸エステル、デンプンペースト、デンプンナトリウム、トラガカント、ゼラチン、アルギン酸塩、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、セルロース、カンデリラワックス、カルナバワックス、コポリビドン、及びラクトース含水物からなる群より選択される、[289] に記載の医薬組成物。

[2 9 1] 前記結合剤が微結晶セルロースまたはデンプンである、[2 9 0] に記載の医薬組成物。

[2 9 2] 前記結合剤の重量百分率が前記核の重量の 1 ~ 5 0 % である、[2 8 9] ~ [2 9 1] のいずれかに記載の医薬組成物。

[2 9 3] 前記結合剤の前記重量百分率が前記核の重量の 1 5 ~ 3 5 % である、[2 9 2] に記載の医薬組成物。

[2 9 4] 前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体、メタクリル酸とアクリル酸エチルとの共重合体、ヒプロメロースフタル酸エステル (H P M C P) 及び酢酸フタル酸セルロースからなる群より選択される賦形剤を含む、[2 8 4] ~ [2 9 3] のいずれかに記載の医薬組成物。

[2 9 5] 前記腸溶性剤皮が、メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含む、[2 9 4] に記載の医薬組成物。

[2 9 6] 前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の比が 0 . 8 : 1 ~ 1 . 2 : 1 である、[2 9 5] に記載の医薬組成物。

[2 9 7] 前記共重合体中の前記メタクリル酸メチルに対する前記メタクリル酸の前記比が 1 : 1 (オイドラギット L 1 0 0) である、[2 9 6] に記載の医薬組成物。

[2 9 8] 前記腸溶性剤皮が可塑剤を含む、[2 8 4] ~ [2 9 7] のいずれかに記載の医薬組成物。

[2 9 9] 前記可塑剤がクエン酸トリエチルである、[2 9 8] に記載の医薬組成物。

[3 0 0] 前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの重量比が 1 : 1 ~ 1 : 2 0 である、[2 9 9] に記載の医薬組成物。

[3 0 1] メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体に対する前記クエン酸トリエチルの前記重量比が 1 : 5 である、[2 9 9] に記載の医薬組成物。

[3 0 2] 前記腸溶性剤皮の重量百分率が前記核の総重量の 1 ~ 2 0 % である、[2 8 4] ~ [3 0 1] のいずれかに記載の医薬組成物。

[3 0 3] 前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の 5 ~ 1 5 % である、[3 0 2] に記載の医薬組成物。

[3 0 4] 前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の 1 0 ~ 1 5 % である、[3 0 2] に記載の医薬組成物。

[3 0 5] 前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の 1 1 ~ 1 3 % である、[3 0 2] に記載の医薬組成物。

[3 0 6] 前記腸溶性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の 1 2 % である、[3 0 2] に記載の医薬組成物。

[3 0 7] 前記機能性剤皮が 1 種または複数種の水に不溶性のポリマーと 1 種または複数種の水溶性ポリマーとの混合物を含む、[2 8 4] ~ [3 0 6] のいずれかに記載の医薬組成物。

[3 0 8] 前記機能性剤皮が、ポリビニルピロリドン (P V P) 、ポリエチレンオキシド (P E O) 、モノステアリン酸グリセリル、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) 、ソルプラス、ポリビニルアルコール (P V A) 、ポリビニルアルコール (P V A) 、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸エステルコハク酸エステル (H P M C A S) 、エチレン酢酸ビニル (E V A) 、メタクリル酸エステル (オイドラギット (商標)) 、酢酸酪酸セルロース (C A B) 、酢酸フタル酸セルロース (C A P) 、ポリエチレングリコール、ポリ酢酸ビニル (P V A c) 、ポリラクチド (P L A) 、ポリグリコリド (P G A) 、 P L A / P G A とポリカプロラクトン (P C L) との共重合体、ポリビニルピロリドン - 共 - 酢酸ビニル (コリドン V A - 6 4) 、ポリウレタン、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ (無水物 - イミド) 、ポリ (無水物 - エステル) 、ポリイミノカーボネート、ポリホスファゼン、ポリリン酸エステル、エチルセルロース (E C) 及びヒドロキシプロピルセルロース (H P C) からなる群より選択される 1 種または複数種の賦形剤を含む、[2 8 4] ~ [3 0 6] のいずれかに記載の医薬組成物。

[3 0 9] 前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース

(HPC)との混合物を含む、[284]～[306]のいずれかに記載の医薬組成物。
[310]前記機能性剤皮がETHOCEL(商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9～11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJFKlucel(登録商標)(5重量%の水溶液が150～400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含む、[309]に記載の医薬組成物。

[311]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの重量比が90：10と10：90との間である、[309]または[310]に記載の医薬組成物。

[312]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が80：20と20：80との間である、[311]に記載の医薬組成物。

[313]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が80：20と50：50との間である、[311]に記載の医薬組成物。

[314]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が75：25と60：40との間である、[311]に記載の医薬組成物。

[315]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が70：30である、[311]に記載の医薬組成物。

[316]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が65：35である、[311]に記載の医薬組成物。

[317]ヒドロキシプロピルセルロースに対するエチルセルロースの前記重量比が60：40である、[311]に記載の医薬組成物。

[318]前記機能性剤皮が、オイドラギット(登録商標)RS(ポリ(アクリル酸エチル-共-メタクリル酸メチル-共-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル)1：2：0.1)とオイドラギット(登録商標)RL(ポリ(アクリル酸エチル-共-メタクリル酸メチル-共-メタクリル酸塩化トリメチルアンモニオエチル)1：2：0.2)との混合物を含む、[284]～[306]のいずれかに記載の医薬組成物。

[319]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの重量比が95：5と5：95との間である、[318]に記載の医薬組成物。

[320]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が90：10と50：50との間である、[318]に記載の医薬組成物。

[321]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が90：10と60：40との間である、[318]に記載の医薬組成物。

[322]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの重量比が85：15と70：30との間である、[318]に記載の医薬組成物。

[323]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が75：25である、[318]に記載の医薬組成物。

[324]オイドラギット(登録商標)RLに対するオイドラギット(登録商標)RSの前記重量比が80：20である、[318]に記載の医薬組成物。

[325]前記機能性剤皮の重量百分率が前記核の総重量の1～30%である、[284]～[324]のいずれかに記載の医薬組成物。

[326]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の1～20%である、[325]に記載の医薬組成物。

[327]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の4～12%である、[325]に記載の医薬組成物。

[328]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の1～10%である、[325]に記載の医薬組成物。

[329]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の10～15%である、[325]に記載の医薬組成物。

[330]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の2.0～3.0%である、[325]に記載の医薬組成物。

[331]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の2.5%である、[32

5]に記載の医薬組成物。

[332]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の4.5~5.5%である、[325]に記載の医薬組成物。

[333]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の5.0%である、[325]に記載の医薬組成物。

[334]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の5.0~6.0%である、[325]に記載の医薬組成物。

[335]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の5.5%である、[325]に記載の医薬組成物。

[336]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の11.5~12.5%である、[325]に記載の医薬組成物。

[337]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の12%である、[325]に記載の医薬組成物。

[338]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の4.0~5.0%である、[325]に記載の医薬組成物。

[339]前記機能性剤皮の前記重量百分率が前記核の総重量の4.5%である、[325]に記載の医薬組成物。

[340]活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核と、前記核を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の2.0%~3.0%である前記機能性剤皮と、

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の11%~13%である前記腸溶性剤皮と

を含み、

フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の60%~80%である、ビーズの形態の医薬組成物。

[341]前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(HPC)に対するエチルセルロース(EC)の重量比が65:35である、[340]に記載の医薬組成物。

[342]前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がETHOCEL(商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJFK1ucel(登録商標)(5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、JFK1ucel(登録商標)に対するETHOCEL(商標)10の重量比が65:35である、[341]に記載の医薬組成物。

[343]前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が1:1であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース(EC)とヒドロキシプロピルセルロース(HPC)との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース(HPC)に対するエチルセルロース(EC)の重量比が60:40である、[340]に記載の医薬組成物。

[344]前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が5:1であり、前記機能性剤皮がETHOCEL(商標)10(トルエン80%及びエタノール20%中の5重量%溶液が9~11cPの範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー)とJFK1ucel(登録商標)(5重量%の水溶液が150~400cPの範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、JFK1ucel(登録商標)に対するETHOCEL(商標)10の重量比が60:40である、[343]

に記載の医薬組成物。

[3 4 5] 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核と、前記核を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 4 . 5 % ~ 5 . 5 % である前記機能性剤皮と、

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 1 1 % ~ 1 3 % である前記腸溶性剤皮と

を含み、

フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の 6 0 % ~ 8 0 % である、ビーズの形態の医薬組成物。

[3 4 6] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 6 5 : 3 5 である、[3 4 5] に記載の医薬組成物。

[3 4 7] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含み、 J F K 1 u c e 1 (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 1 0 の重量比が 6 5 : 3 5 である、[3 4 6] に記載の医薬組成物。

[3 4 8] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 6 0 : 4 0 である、[3 4 5] に記載の医薬組成物。

[3 4 9] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 1 0 (トルエン 8 0 % 及びエタノール 2 0 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 1 1 c P の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K 1 u c e 1 (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 1 5 0 ~ 4 0 0 c P の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー) との混合物を含み、 J F K 1 u c e 1 (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 1 0 の重量比が 6 0 : 4 0 である、[3 4 8] に記載の医薬組成物。

[3 5 0] 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核と、前記核を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 5 . 0 % ~ 6 . 0 % である前記機能性剤皮と、

前記機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 1 1 % ~ 1 3 % である前記腸溶性剤皮と

を含み、

フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の 6 0 % ~ 8 0 % である、ビーズの形態の医薬組成物。

[3 5 1] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 6 5 : 3 5 である、[3 5 0] に記載の医薬組成物。

[3 5 2] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前

記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 65 : 35 である、[351] に記載の医薬組成物。

[353] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 60 : 40 である、[350] に記載の医薬組成物。

[354] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 60 : 40 である、[353] に記載の医薬組成物。

[355] 活性物質を含む核であって、該活性物質がフマル酸ジメチルである前記核と、前記核を取り囲む機能性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11.5 % ~ 12.5 % である前記機能性剤皮と、

前機能性剤皮を取り囲む腸溶性剤皮であって、その重量百分率が前記核の総重量の 11 % ~ 13 % である前記腸溶性剤皮と

を含み、

フマル酸ジメチルの重量百分率が前記核の総重量の 60 % ~ 80 % である、ビーズの形態の医薬組成物。

[356] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 65 : 35 である、[355] に記載の医薬組成物。

[357] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有するヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標) に対する E T H O C E L (商標) 10 の重量比が 65 : 35 である、[356] に記載の医薬組成物。

[358] 前記腸溶性剤皮がメタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体を含み、且つ該共重合体中のメタクリル酸メチルに対するメタクリル酸の比が 1 : 1 であり、前記機能性剤皮がエチルセルロース (E C) とヒドロキシプロピルセルロース (H P C) との混合物からなり、且つヒドロキシプロピルセルロース (H P C) に対するエチルセルロース (E C) の重量比が 60 : 40 である、[355] に記載の医薬組成物。

[359] 前記腸溶性剤皮がクエン酸トリエチルを更に含み、且つクエン酸トリエチルに対する前記メタクリル酸とメタクリル酸メチルとの共重合体の重量比が 5 : 1 であり、前記機能性剤皮が E T H O C E L (商標) 10 (トルエン 80 % 及びエタノール 20 % 中の 5 重量 % 溶液が 9 ~ 11 cP の範囲の粘度を有するエチルセルロースポリマー) と J F K l u c e l (登録商標) (5 重量 % の水溶液が 150 ~ 400 cP の範囲の粘度を有す

るヒドロキシプロピルセルロースポリマー)との混合物を含み、J F K l u c e l (登録商標)に対するE T H O C E L (商標)10の重量比が60:40である、[358]に記載の医薬組成物。

[360]前記核の直径が0.5mm~2.0mmの範囲である、[284]~[359]のいずれかに記載の医薬組成物。

[361]前記直径が0.6mm~2.0mmの範囲である、[360]に記載の医薬組成物。

[362]前記直径が0.5mm~1.5mmの範囲である、[361]に記載の医薬組成物。

[363][1]~[362]のいずれかに記載の医薬組成物であって、イン・ビトロ溶解試験であり、U S P装置2中で、該試験の最初の2時間は溶解媒体として0.1Nの塩酸を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まないU S P人工腸液を用いる前記試験に供された場合に、以下の溶解プロファイル：

前記試験の最初の2時間以内に、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの10重量%未満が放出され、

前記試験の最初の4時間以内に、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの10~70重量%が放出され、

前記試験の最初の7時間で、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの50~100重量%が放出される

を有する、前記医薬組成物。

[364][1]~[362]のいずれかに記載の医薬組成物であって、イン・ビトロ溶解試験であり、U S P装置2中で、該試験の最初の2時間は溶解媒体として0.1Nの塩酸を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まないU S P人工腸液を用いる前記試験に供された場合に、以下の溶解プロファイル：

前記試験の最初の2時間以内に、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの10重量%未満が放出され、

前記試験の最初の4時間以内に、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの90~100重量%が放出される

を有する、前記医薬組成物。

[365][1]~[362]のいずれかに記載の医薬組成物であって、イン・ビトロ溶解試験であり、U S P装置4中で、該試験の最初の2時間は溶解媒体としてペプシンを含まないU S P人工胃液を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まないU S P人工腸液を用いる前記試験に供された場合に、以下の溶解プロファイル：

前記試験の最初の2時間以内に、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの10重量%未満が放出され、

前記試験の最初の4時間以内に、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの10~70重量%が放出され、

前記試験の最初の7時間で、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの50~100重量%が放出される

を有する、前記医薬組成物。

[366][1]~[362]のいずれかに記載の医薬組成物であって、イン・ビトロ溶解試験であり、U S P装置2中で、該試験の最初の2時間は溶解媒体として0.1Nの塩酸を、次いで溶解媒体としてパンクレアチンを含まないU S P人工腸液を用いる前記試験に供された場合に、以下の溶解プロファイル：

前記試験の最初の2時間以内に、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの10重量%未満が放出され、

前記試験の最初の4時間以内に、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの70~90重量%が放出され、

前記試験の最初の7時間以内に、前記ビーズ中のフマル酸ジメチルの90~100重量%が放出される

を有する、前記医薬組成物。

[3 6 7] 多発性硬化症を有する対象の治療方法であつて、該対象に有効量の、[1] ~ [3 6 6] のいずれかに記載の医薬組成物を投与することを含む前記方法。

[3 6 8] 1日当たり 2 4 0 m g の前記活性物質が前記対象に投与される、[3 6 7] に記載の方法。

[3 6 9] 1日当たり 4 8 0 m g の前記活性物質が前記対象に投与される、[3 6 7] に記載の方法。

[3 7 0] 前記対象が、1日当たり 1 回、有効量の前記医薬組成物を経口投与される、[3 6 7] ~ [3 6 9] のいずれかに記載の方法。

[3 7 1] 前記対象が第 2 の治療薬を投与される、[3 6 7] ~ [3 7 0] のいずれかに記載の方法。

[3 7 2] 第 2 の治療薬が N r f - 2 モジュレータである、[3 7 1] に記載の方法。

[3 7 3] 前記対象が再発型の多発性硬化症を有する、[3 6 7] ~ [3 7 2] のいずれかに記載の方法。

[3 7 4] 前記対象が再発寛解型多発性硬化症を有する、[3 7 3] 記載の方法。